

Regards sur **EXFORGE**[®] amlodipine/valsartan

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. EXFORGE[®] est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie.

Rédaction : Dr R. NIDDAM
Cardiologue, Paris



Tout d'abord, un premier constat : le contrôle tensionnel en population est imparfait

L'hypertension artérielle (HTA) est une pathologie en constante évolution. Dans un article publié en 2005, Kearney *et al.* ont estimé que près d'un milliard d'individus dans le monde étaient hypertendus en 2000 et les projections pour 2025 font état de plus d'un milliard et demi d'hypertendus dans le monde [1].

Les différentes études d'observation montrent en effet qu'en population le contrôle tensionnel est imparfait. Les patients hypertendus dont les chiffres de pression artérielle sont contrôlés par le traitement représentent environ la moitié des hypertendus diagnostiqués et traités.

Jusqu'à une période récente, nous ne disposons que d'études épidémiologiques d'observation nord-américaines, notamment l'étude NHANES, dont les derniers résultats disponibles font état d'une proportion d'hypertendus américains contrôlés de 50,1 % [2]. En France, les données de l'ENSS 2006-2007 confirment cet état des lieux et indiquent que le taux de patients contrôlés parmi les hypertendus traités est de 50,9 % [3].

Objectifs tensionnels et arbre décisionnel des recommandations françaises dans la prise en charge de l'HTA

L'HTA est définie de façon consensuelle par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg, mesurées au cabinet médical et confir-

mées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois [4].

Les objectifs tensionnels fixés pour la prise en charge d'un patient hypertendu sont aujourd'hui bien codifiés. En dehors du diabète ou d'une atteinte rénale, il est recommandé de faire baisser les chiffres tensionnels en dessous de 140 mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD. Chez le patient diabétique, l'objectif tensionnel est une PA $< 130/80$ mmHg. Enfin, chez le patient insuffisant rénal, l'objectif est une PA $< 130/80$ mmHg et une protéinurie $< 0,5$ g/j [4].

Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. Elles sont d'autant plus efficaces qu'elle sont proposées dans le cadre d'une éducation thérapeutique destinée à informer le patient sur son HTA et à définir des objectifs précis et réalistes adaptés à chaque patient. Elles comprennent [4] :

- La limitation de la consommation en sel (NaCl) jusqu'à 6 g/j.
- Une réduction du poids en cas de surcharge pondérale.
- La pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 minutes environ, 3 fois par semaine.
- La limitation de la consommation d'alcool.
- L'arrêt du tabac.

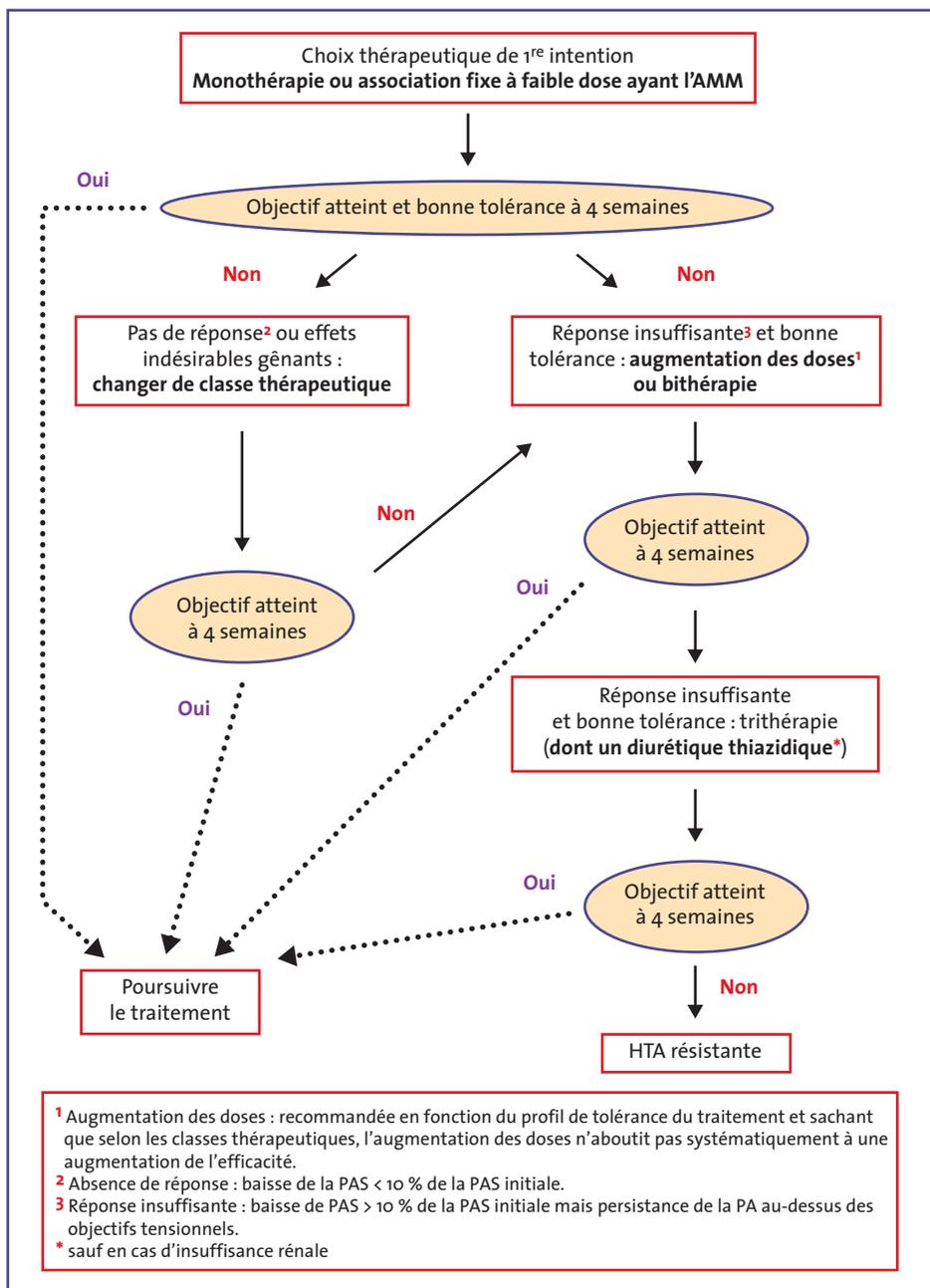


Fig. 1: Stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux. D'après les recommandations HAS. Actualisation 2005. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle [4].

- Un régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux, dans le cadre d'une HTA essentielle non compliquée, l'HAS [4] recommande de débiter par une monothérapie. Une association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles, ayant l'AMM en première intention pour l'indication HTA, peut également être proposée.

Une première évaluation est réalisée au bout de 4 semaines tant sur l'efficacité que sur la tolérance du traitement. Si l'objectif tensionnel est atteint et la tolérance satisfaisante, le traitement sera bien évidemment poursuivi. Si, en revanche, le traitement est bien toléré mais avec une réponse tensionnelle insuffisante, l'HAS recommande une augmentation des doses ou une bithérapie. En cas d'absence de réponse ou d'effets indésirables gênants, il est conseillé de changer de classe thérapeutique.

La **figure 1** rapporte les adaptations thérapeutiques à envisager lors de la nouvelle évaluation, après encore 4 semaines [4].

Lors de l'instauration d'une association médicamenteuse, il est recommandé de choisir des associations qui se sont révélées efficaces (effet additif ou potentialisation), bien tolérées d'un point de vue pharmacologique et qui ont été validées par les études cliniques. En pratique, les associations préférentielles suivantes sont recommandées (**fig. 2**) [4]:

- Bêtabloquant et diurétique thiazidique.
- Diurétique thiazidique et IEC (ou diurétique thiazidique et ARA II).

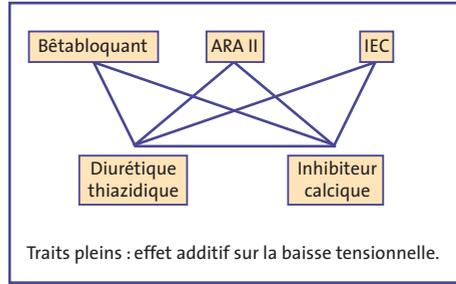


Fig. 2 : Association des classes thérapeutiques favorisant la baisse tensionnelle. D'après les recommandations HAS. Actualisation 2005. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle [4].

- Bêtabloquant et inhibiteur calcique de type dihydropiridine.
- Inhibiteur calcique et IEC (ou inhibiteur calcique et ARA II).
- Inhibiteur calcique et diurétique thiazidique.

L'étape ultérieure est le recours à une trithérapie antihypertensive devant comprendre un diurétique thiazidique. Les autres classes d'antihypertenseurs (alphanbloquants et antihypertenseurs centraux) n'ayant pas démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, ne sont pas recommandées mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie.

Parlons maintenant d'EXFORGE®, quelle est l'indication d'EXFORGE® ?

EXFORGE®, association d'amlodipine et de valsartan, est indiqué comme traitement de l'hypertension artérielle essentielle, chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrô-

lée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie [5].

Quel est le mécanisme d'action de l'association amlodipine-valsartan impliqué dans la baisse de la pression artérielle ?

L'association d'un inhibiteur calcique (amlodipine) et d'un ARA II (valsartan) est considérée comme synergique au plan pharmacologique pour réduire la pression artérielle, chacune des molécules agissant par des mécanismes d'action complémentaires [5] (**fig. 3**) :

>>> **L'amlodipine** inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action anti-hypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire entraînant une diminution des résistances vasculaires périphé-

riques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines. La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépend de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques [5].

>>> **Le valsartan** est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II actif par voie orale, puissant et spécifique. Il agit de manière sélective sur le récepteur AT1 responsable des effets connus de l'angiotensine II [5]. Ces effets se traduisent entre autres par une vasoconstriction, une stimulation de la sécrétion de l'aldostérone et une stimulation de la réabsorption rénale du sodium [6]. Le valsartan n'a pas d'activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT1 et a une affinité beaucoup plus importante (environ 20 000

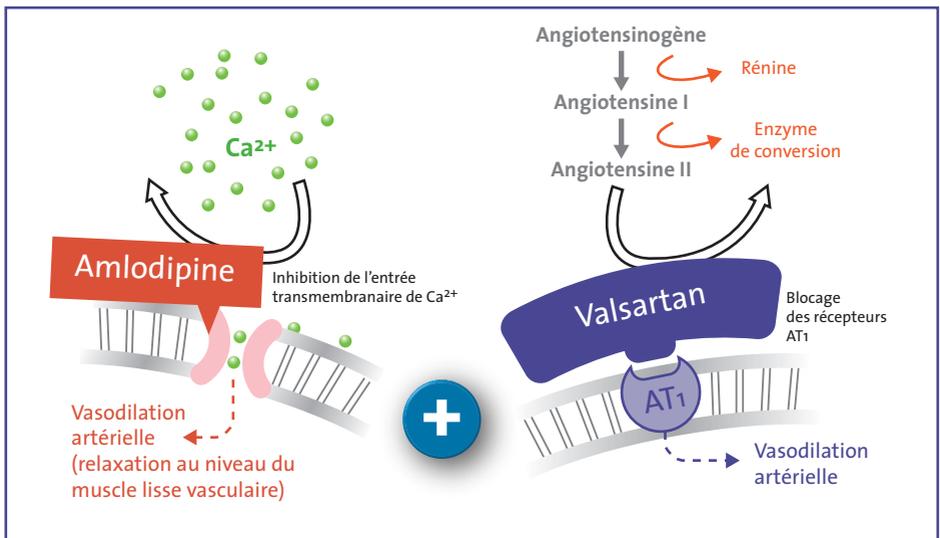


Fig. 3 : Mécanismes d'action de l'amlodipine et du valsartan sur la baisse de pression artérielle.

fois) pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2 [5].

Quelle est l'efficacité antihypertensive d'EXFORGE® ?

Deux études donnent une idée assez précise de l'efficacité antihypertensive d'EXFORGE® :

>>> H. Shunkert *et al.* ont publié en 2009 un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle et en groupes parallèles. 944 patients hypertendus essentiels légers à modérés et non contrôlés par 10 mg/j d'amlodipine prescrits en monothérapie ont été randomisés [7].

Après un sevrage de traitement de 1 à 4 semaines suivi d'une période de trai-

tement de 4 semaines en simple aveugle par 10 mg/j d'amlodipine, les patients non contrôlés (PAD en position assise ≥ 90 mmHg et < 110 mmHg) ont été randomisés pour recevoir, pendant 8 semaines et en double aveugle, soit 10 mg/j d'amlodipine en monothérapie, soit une association amlodipine-valsartan 10/160 mg/j.

Le critère d'évaluation primaire était la baisse de la PAD moyenne en position assise au bout de 8 semaines de traitement en double aveugle, c'est-à-dire par rapport à l'état basal. Les critères secondaires définis dans le protocole de l'étude étaient, quant à eux, représentés par la réduction de la PAS moyenne en position assise à 8 semaines de traitement en double aveugle et par rapport à l'état de base, le pourcentage de patients répondeurs

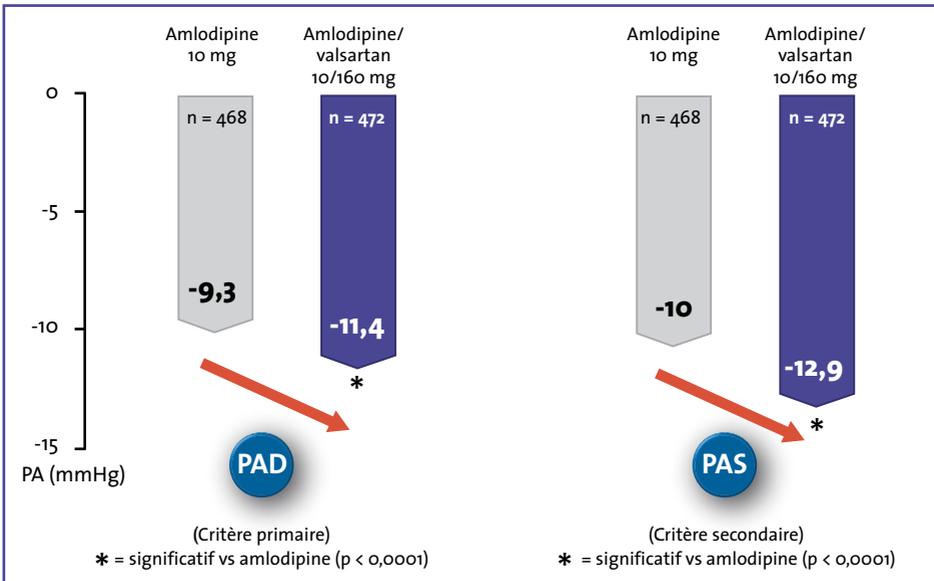


Fig. 4 : Patients non suffisamment contrôlés par amlodipine 10 mg. Modifications de la PA (mmHg) entre l'inclusion et la fin de l'étude (population ITT). D'après Schunkert H, Glazer RD, Wernsing M *et al.* Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy. *Curr Med Res Opin*, 2009 ; 11 : 2 655-2 662.[7].

(PAD moyenne < 90 mmHg ou baisse de la PAD moyenne \geq 10 mmHg) et de patients contrôlés pour la PAD (PAD moyenne < 90 mmHg) à la fin de l'étude.

La tolérance des molécules à l'étude a également été évaluée.

Au total, 471 patients ont été traités par l'amlodipine en monothérapie et 473 par l'association amlodipine-valsartan 10/160 mg. L'analyse des résultats montre une réduction significative ($p < 0,0001$) du critère primaire – PAD moyenne en position assise – en faveur du groupe recevant l'association amlodipine-valsartan: -11,4 mmHg *versus* -9,3 mmHg, soit environ 23 % d'efficacité supplémentaire sur la PAD par rapport à l'amlodipine 10 mg en monothérapie (**fig. 4**).

Concernant les critères secondaires, les auteurs rapportent, toujours en faveur de

l'association amlodipine-valsartan: une réduction significative ($p < 0,0001$) de la PAS moyenne: -12,9 mmHg *versus* -10 mmHg; un taux de patients répondeurs plus élevé ($p = 0,0011$): 79,0 % *versus* 70,1 %; un taux de patients contrôlés pour la PAD également supérieur ($p < 0,0001$): 77,8 % *versus* 66,5 %, ce qui correspond à un contrôle de la PAD de près de 8 patients sur 10.

L'incidence des effets indésirables est rapportée dans le **tableau I** [7].

>>> La deuxième étude concerne la comparaison de l'association amlodipine-valsartan chez des patients non contrôlés par du valsartan 160 mg en monothérapie [8]. Il s'agit ici aussi d'un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle et en groupes parallèles.

Le design de l'étude est assez proche de celui de l'étude précédente, mais ici les

| | Amlodipine/ valsartan 10/160 mg n = 473 (%) | Amlodipine 10 mg n = 470 (%) | Total n = 943 (%) |
|--|--|------------------------------------|-------------------------|
| Effets indésirables | 110 (23,3) | 109 (23,2) | 219 (23,2) |
| Décès | 1 (0,2) | 0 (0,0) | 1 (0,1) |
| Effets indésirables graves | 4 (0,8) | 1 (0,2) | 5 (0,5) |
| Effets secondaires les plus fréquents (\geq 1 % pour le groupe recevant l'association) | | | |
| Œdèmes périphériques | 36 (7,6) | 44 (9,4) | 80 (8,5) |
| Maux de tête | 14 (3,0) | 14 (3,0) | 28 (3,0) |
| Vertiges | 7 (1,5) | 4 (0,9) | 11 (1,2) |
| Grippe | 7 (1,5) | 4 (0,9) | 11 (1,2) |
| Élévation des ALAT* | 7 (1,5) | 4 (0,9) | 11 (1,2) |
| Œdèmes | 5 (1,1) | 5 (1,1) | 10 (1,1) |
| * ALAT : alanine amino-transférase. | | | |

TABLEAU I: Incidence des effets indésirables dans les différents groupes de traitement. D'après SCHUNKERT H, GLAZER RD, WERNING M *et al.* Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy. *Curr Med Res Opin*, 2009; 11 : 2 655-2 662 [7].

patients non contrôlés par 160 mg/j de valsartan seul, après 4 semaines de traitement en simple aveugle, ont reçu pendant 8 semaines, en double aveugle, soit du valsartan à la posologie quotidienne de 160 mg/j en monothérapie, soit une association amlodipine-valsartan dosée à 5/160 mg/j ou à 10/160 mg/j. 947 patients ont été randomisés dans cet essai.

Le critère d'évaluation primaire était défini par la baisse de la PAD mesurée à la fin de l'étude par rapport à l'état basal. Les critères secondaires étaient représentés par les variations par rapport à l'état initial de la PAS en position assise, le pourcentage de patients répondeurs (PAD

moyenne < 90 mmHg ou baisse de la PAD moyenne \geq 10 mmHg) et de patients contrôlés pour la PAD (PAD moyenne < 90 mmHg). La tolérance des molécules à l'étude a également été évaluée.

L'analyse des résultats met en évidence une baisse significative des PAS (critère secondaire)/PAD (critère primaire) ($p < 0,0001$) dans les deux groupes amlodipine-valsartan (10/160 mg: -14,3/-11,5 mmHg; 5/160 mg: -12,2/-9,6 mmHg) comparativement au valsartan 160 mg seul (-8,3/-6,7 mmHg).

L'ensemble des effets indésirables rapportés dans cette étude est résumé dans le **tableau II** [8].

| Effets indésirables | Amlodipine/ valsartan 10/160 mg (n = 317) (%) | Amlodipine/ valsartan 5/160 mg (n = 322) (%) | Valsartan 160 mg (n = 308) (%) | Total (n = 947) (%) |
|---------------------------|--|---|---|---------------------------|
| Cas d'effets indésirables | 120 (37,9) | 78 (24,2) | 78 (25,3) | 276 (29,1) |
| Œdèmes périphériques | 29 (9,1) | 3 (0,9) | 4 (1,3) | 36 (3,8) |
| Maux de tête | 6 (1,9) | 9 (2,8) | 8 (2,6) | 23 (2,4) |
| Grippe | 7 (2,2) | 3 (0,9) | 6 (1,9) | 16 (1,7) |
| Douleurs dorsales | 4 (1,3) | 4 (1,2) | 6 (1,9) | 14 (1,5) |
| Bronchites | 7 (2,2) | 4 (1,2) | 2 (0,6) | 13 (1,4) |
| Vertiges | 6 (1,9) | 2 (0,6) | 3 (1,0) | 11 (1,2) |
| Douleurs abdominales | 2 (0,6) | 3 (0,9) | 3 (1,0) | 8 (0,8) |
| Fatigue | 4 (1,3) | 1 (0,3) | 3 (1,0) | 8 (0,8) |
| Gonflements articulaires | 6 (1,9) | 2 (0,6) | 0 | 8 (0,8) |
| Bouffées vasomotrices | 4 (1,3) | 1 (0,3) | 0 | 5 (0,5) |
| Rhinopharyngites | 4 (1,3) | 1 (0,3) | 0 | 5 (0,5) |
| Infections virales | 2 (0,6) | 2 (0,6) | 4 (1,3) | 8 (0,8) |
| Dépression | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 3 (1,0) | 6 (0,6) |

TABLEAU II : Effets indésirables les plus fréquents (\geq 1 % dans n'importe lequel des groupes de traitement) surveillés durant la période de double aveugle de l'étude. D'après Sinkiewicz W, Glazer RD, Kavoliuniene A *et al.* Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin*, 2009 ; 2 : 315-324 [8].

Ainsi donc, EXFORGE® peut être appréhendé comme une bithérapie plus efficace sur la baisse de la PAD que les monothérapies des molécules composant l'association en échec d'une de ces dernières.

EXFORGE® est-il efficace pendant 24 heures ? Suivi à long terme ? Si arrêt du traitement ?

L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association persiste pendant 24 heures. Dans deux études de suivi à long terme, l'effet d'EXFORGE® s'est maintenu sur plus de 1 an. L'interruption subite d'EXFORGE® n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle [5].

Quelle est la tolérance d'EXFORGE® ?

La tolérance d'EXFORGE® a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées chez 5175 patients, dont 2613 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine. Les effets indésirables fréquemment observés au cours des essais cliniques sont : maux de tête, rhinopharyngite, grippe, œdème, œdème prenant le godet, œdème facial, œdème périphérique, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie et bouffées de chaleur.

L'œdème périphérique, un effet indésirable connu de l'amlodipine, a été généralement observé à une incidence plus faible chez les patients qui ont reçu l'association amlodipine/valsartan que chez ceux qui ont reçu l'amlodipine seule. L'incidence moyenne des œdèmes périphériques, calculée à partir des données obtenues avec chaque dose, était de 5,1 % avec l'association amlodipine/valsartan [5].

Les contre-indications à l'utilisation d'EXFORGE® sont les suivantes : une hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients ; une altération sévère de la fonction hépatique ; une cirrhose biliaire ou une cholestase ; une altération sévère de la fonction rénale ($DFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et les patients sous dialyse. EXFORGE® est également contre-indiqué au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse.

En ce qui concerne la grossesse, il faut mentionner ici que l'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Les ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse devront passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARAII soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré.

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'EXFORGE® durant l'allaitement, ce médicament n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité durant l'allaitement mieux établis sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Enfin, certaines associations sont déconseillées :

– lithium : si l'usage d'une telle association s'avère nécessaire, une surveillance de la lithémie est recommandée,

– diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium. **Une surveillance de la kaliémie est conseillée en cas d'association concomitante.**

Pour une information complète sur la tolérance et le bon usage, se référer au Résumé des Caractéristiques d'EXFORGE®.

Quelle est la posologie usuelle d'EXFORGE® ? Y a-t-il des adaptations posologiques chez l'insuffisant rénal, l'insuffisant hépatique ou le sujet âgé ?

La dose recommandée est de 1 comprimé par jour qui peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'EXFORGE® est contre-indiquée.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée ou de troubles dus à l'obstruction des voies biliaires, le produit doit être utilisé avec précaution, et en cas d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation d'EXFORGE® est contre-indiquée. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maxi-

male recommandée de valsartan est de 80 mg. Enfin, chez les sujets âgés, une attention est requise lors de l'augmentation des doses.

Bien entendu, dans tous ces cas : sujets âgés, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, l'efficacité du produit sur les chiffres de pression artérielle doit être monitorée avec plus de précision encore. Des contrôles biologiques doivent être réalisés afin de surveiller les taux de potassium et de créatinine plasmatique [5].

Quels sont les dosages d'EXFORGE® disponibles ?

EXFORGE® est disponible sous forme de trois dosages :

- EXFORGE® 5/80 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 80 mg seuls.
- EXFORGE® 5/160 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 160 mg seuls.
- EXFORGE® 10/160 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 10 mg ou le valsartan 160 mg seuls ou avec EXFORGE® 5 mg/160 mg.

R. NIDDAM
Cardiologue, PARIS.

Bibliographie

1. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K *et al.* Global burden of hypertension: analysis of world wide data. *Lancet*, 2005 ; 365 : 217-223.
2. EGAN BM, ZHAO Y, AXON RN *et al.* US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*, 2010 ; 303 : 2043-2050.
3. GODET-THOBIE H, VERNAY M, NOUKPOAPE A. *et al.* Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH*, 2008 ; 49-50 : 478-483.
4. HAS, Haute Autorité de Santé: prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. 2005.
5. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) d'EXFORGE®.
6. VOLPE M, SAVOIA C, DE PAOLIS P *et al.* The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; 13 : S173-S178.
7. SCHUNKERT H, GLAZER RD, WERNING M *et al.* Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy. *Curr Med Res Opin*, 2009 ; 11 : 2655-2662.
8. SINKIEWICZ W, GLAZER RD, KAVOLIUNIENE A *et al.* Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin*, 2009 ; 2 : 315-324.

MENTIONS LEGALES Exforge® 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg et 10 mg/160 mg comprimé pelliculé (amlodipine, valsartan). FORME, PRESENTATION ET COMPOSITION : Exforge® 5 mg/80 mg : comprimé pelliculé (rond, jaune foncé, à bords biseautés, portant l'inscription "NVR" sur une face et "NV" sur l'autre face) dosé à 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 80 mg de valsartan, boîtes de 30, 56 (délivrance unitaire) et 90 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC. Exforge® 5 mg/160 mg : comprimé pelliculé (ovale, jaune foncé, portant l'inscription "NVR" sur une face et "ECE" sur l'autre face) dosé à 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 160 mg de valsartan, boîtes de 30, 56 (délivrance unitaire) et 90 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC. Exforge® 10 mg/160 mg : comprimé pelliculé (ovale, jaune clair, portant l'inscription "NVR" sur une face et "UIC" sur l'autre face) dosé à 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 160 mg de valsartan, boîtes de 30, 56 (délivrance unitaire) et 90 sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC. **Excipients communs :** Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone Type A, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. **Enrobage :** hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) (pour le dosage à 10 mg/160 mg), macrogol 4000, talc. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Exforge® est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie. **Posologie et mode d'administration :** La dose recommandée d'Exforge® est d'un comprimé par jour. Exforge® 5 mg/80 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 80 mg seuls. Exforge® 5 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 5 mg ou le valsartan 160 mg seuls. Exforge® 10 mg/160 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 10 mg ou le valsartan 160 mg seuls ou avec Exforge® 5 mg/160 mg. Coût de traitement journalier : Exforge® 5 mg/80 mg : 0,88 € (boîte de 30) ; 0,76 € (boîte de 90) ; Exforge® 5 mg/160 mg : 1,07 € (boîte de 30) ; 0,91 € (boîte de 90) ; Exforge® 10 mg/160 mg : 1,07 € (boîte de 30) ; 0,72 € (boîte de 90). Exforge® peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre Exforge® avec un peu d'eau. L'adaptation individuelle de la dose de chacun des composants (amlodipine et valsartan) est recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association à dose fixe peut être envisagé si il est cliniquement justifié. Pour des raisons de commodité, les patients qui prennent du valsartan et de l'amlodipine séparément sous forme de comprimés ou de gélules, peuvent prendre à la place le dosage d'Exforge® correspondant aux mêmes doses de ces deux composants. **Altération de la fonction rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine. **Altération de la fonction hépatique :** Les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration d'Exforge® (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. **Sujets âgés (65 ans et plus) :** une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés. **Enfants et adolescents :** En raison d'un manque de données d'efficacité et de tolérance, Exforge® ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans. **Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase. Altération sévère de la fonction rénale (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) et patients sous dialyse. 2^e et 3^e trimestres de grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Grossesse et allaitement). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Grossesse :** Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré (cf. Contre-indications et Grossesse et allaitement). **Déplétion sodée et/ou volémique :** Une hypotension excessive a été observée chez 0,4 % des patients traités par Exforge® pour une hypertension artérielle non compliquée dans des études contrôlées contre placebo. Une hypotension symptomatique peut survenir chez des patients avec un système rénine-angiotensine activé (tels que les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée recevant des doses élevées de diurétiques) qui reçoivent un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Il est recommandé de corriger cette hypotension avant l'administration d'Exforge® ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement. En cas de survenue d'une hypotension avec Exforge®, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du sérum physiologique en intraveineux. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée. **Hyperkaliémie :** La prise concomitante de suppléments potassiques, de diu-

rétiques épargneurs du potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (héparine, etc.) doit être faite avec précaution et s'accompagner d'un contrôle fréquent de la kaliémie. **Sténose de l'artère rénale**: Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Exforge® chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique. **Transplantation rénale**: Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi d'Exforge® chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale. **Altération de la fonction hépatique**: Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire, tandis que l'amlopipine est presque entièrement métabolisée par le foie. En cas d'administration d'Exforge®, une surveillance particulière devra être instaurée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique légère à modérée ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. **Altération de la fonction rénale**: Aucun ajustement posologique d'Exforge® n'est nécessaire lors d'une altération faible à modérée de la fonction rénale (DFG > 30 ml/min/1,73 m²). En cas d'altération modérée de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller les taux de potassium et de créatinine. **Hyperaldostéronisme primaire**: Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II); leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. **Insuffisance cardiaque**: Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan. Dans une étude à long terme de l'amlopipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la classe NYHA (New York Heart Association Classification), l'amlopipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative. **Rétrécissement aortique et mitral, cardiomyopathie hypertrophique obstructive**: Comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive devront faire l'objet d'une attention particulière. Exforge® n'a été étudié que dans la population des patients hypertendus. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**: **Interactions liées à l'amlopipine**: **Associations nécessitant des précautions d'emploi**: **Inhibiteurs du CYP3A4**: Une étude réalisée chez des patients âgés a montré que le diltiazem inhibe le métabolisme de l'amlopipine, probablement via le CYP3A4 (la concentration plasmatique augmente d'environ 50 % et l'effet de l'amlopipine est augmenté). La possibilité que des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 (à savoir, kétoconazole, itraconazole, ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique de l'amlopipine de manière plus importante que le diltiazem n'est pas exclue. **Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsivants [ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, extrait de millepertuis)**: L'administration simultanée peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amlopipine. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie d'amlopipine pendant le traitement par l'inducteur et après son interruption sont indiqués. **Associations à prendre en compte**: **Autres**: En monothérapie, l'amlopipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la trinitrine/nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), la cimétidine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémiants oraux. **Interactions liées au valsartan**: **Associations déconseillées**: **Lithium**: Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante d'IEC. Malgré le manque de données sur l'utilisation concomitante de valsartan et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'usage d'une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium**: Une surveillance de la kaliémie est conseillée en cas d'association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan. **Associations nécessitant des précautions d'emploi**: **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs**: Une diminution de l'effet antihypertenseur est possible en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS. De ce fait, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveil-

lance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient est recommandée. *Autres* : Aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le valsartan administré en monothérapie et les substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. *Interactions communes à l'association* : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Exforge® et d'autres médicaments. *Associations à prendre en compte* : *Autres antihypertenseurs* : Les antihypertenseurs couramment utilisés (ex. alpha-bloquants, diurétiques) et les autres médicaments qui peuvent provoquer une hypotension comme effet indésirable (ex. antidépresseurs tricycliques, alpha-bloquants pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate) peuvent augmenter l'effet antihypertenseur de l'association. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : L'utilisation d'Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2^e et 3^e trimestres de grossesse (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénéicité après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure ; cependant une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un ARA II soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARA II doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être démarré. Chez l'homme, une exposition à un traitement par ARA II au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf. Données de sécurité précliniques). En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2^e trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par ARA II doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (hypotension) (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Allaitement** : Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Exforge® durant l'allaitement, Exforge® n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité durant l'allaitement mieux établis sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue. **Effets indésirables** : La tolérance d'Exforge® a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées chez 5 175 patients, dont 2 613 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine. Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), y compris cas isolés. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie, palpitations

Rare : Syncope

Affections du système nerveux

Fréquent : Maux de tête

Peu fréquent : Sensations vertigineuses, somnolence, sensations vertigineuses posturales, paresthésie

Affections oculaires

Rare : Troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertiges

Rare : Acouphènes

| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
|---|--|
| Peu fréquent : | Toux, douleur pharyngolaryngée |
| Affections gastro-intestinales | |
| Peu fréquent : | Diarrhées, nausées, douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche |
| Affections du rein et des voies urinaires | |
| Rare : | Pollakiurie, polyurie |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Peu fréquent : | Eruption, érythème |
| Rare : | Hyperhydrose, exanthème, prurit |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |
| Peu fréquent : | Gonflement des articulations, douleurs dorsales, arthralgie |
| Rare : | Spasmes musculaires, sensation de lourdeur |
| Infections et infestations | |
| Fréquent : | Rhinopharyngite, grippe |
| Affections vasculaires | |
| Peu fréquent : | Hypotension artérielle orthostatique |
| Rare : | Hypotension artérielle |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Fréquent : | Cœdème, cœdème prenant le godet, cœdème facial, cœdème périphérique, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie, bouffées de chaleur |
| Affections du système immunitaire | |
| Rare : | Hypersensibilité |
| Affections des organes de reproduction et du sein | |
| Rare : | Dysfonction érectile |
| Affections psychiatriques | |
| Rare : | Anxiété |

Informations supplémentaires sur l'association : L'œdème périphérique, un effet indésirable connu de l'amlopidine, a été généralement observé à une incidence plus faible chez les patients qui ont reçu l'association amlopidine/valsartan que ceux qui ont reçu l'amlopidine seule. Dans des essais cliniques en double aveugle, contrôlés, l'incidence des œdèmes périphériques en fonction de la dose était la suivante :

| % des patients qui ont présenté des œdèmes périphériques | | Valsartan (mg) | | | | |
|--|-----|----------------|-----|-----|-----|-----|
| | | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| Amlodipine (mg) | 0 | 3,0 | 5,5 | 2,4 | 1,6 | 0,9 |
| | 2,5 | 8,0 | 2,3 | 5,4 | 2,4 | 3,9 |
| | 5 | 3,1 | 4,8 | 2,3 | 2,1 | 2,4 |
| | 10 | 10,3 | NA | NA | 9,0 | 9,5 |

L'incidence moyenne des œdèmes périphériques, calculée à partir des données obtenues avec chaque dose, était de 5,1 % avec l'association amlodipine/valsartan. **Informations supplémentaires sur les composants individuels :** Les effets indésirables précédemment rapportés avec l'un des composants individuels (amlodipine ou valsartan) peuvent également être des effets indésirables potentiels avec Exforge®, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques ou au cours de la commercialisation. **Amlodipine :** *Fréquent :* Vomissements. *Peu fréquent :* Alopecie, troubles du transit, dyspepsie, dyspnée, rhinite, gastrite, hyperplasie gingivale, gynécomastie, hyperglycémie, impuissance, augmentation de la fréquence mictionnelle, leucopénie, malaise, modifications de l'humeur, myalgie, neuropathie périphérique, pancréatite, hépatite, thrombopénie, vascularite, angioœdème et érythème polymorphe. *Rare :* Arythmies, infarctus du myocarde. Rarement, des patients, en particulier ceux présentant une maladie coronarienne obstructive sévère, ont développé une augmentation de la fréquence, durée ou sévérité d'une angine de poitrine ou d'un infarctus du myocarde aigu lors de l'initiation du traitement par bloqueur des canaux calciques ou lors de l'augmentation de la posologie. Des arythmies (y compris des tachycardies ventriculaires et des fibrillations auriculaires) ont été également rapportées. Ces événements indésirables peuvent ne pas être discernables de l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente. *Très rare :* Ictère cholestatique, augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT, purpura, éruptions cutanées et prurit. Des cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux ont été rapportés. **Valsartan :** *Indéterminé :* Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombopénie, augmentation de la kaliémie, augmentation des valeurs de la fonction hépatique y compris une augmentation de la bilirubinémie, insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie, angioœdèmes, myalgie, vascularite, hypersensibilité y compris maladie sérique. **Surdosage :** *Symptômes :* Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Exforge®. Le tableau clinique du surdosage avec le valsartan serait probablement dominé par une hypotension prononcée avec des sensations vertigineuses. Le surdosage avec l'amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée. *Traitement :* En cas d'ingestion récente, l'éventualité de provoquer un vomissement et d'effectuer un lavage gastrique devra être considérée. L'administration de charbon activé à des volontaires sains immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les deux heures qui ont suivi a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine. En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Exforge®, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques. Il est peu probable que le valsartan et l'amlodipine puissent être éliminés par hémodialyse. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine), code ATC : C09DB01. Exforge® associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : l'amlodipine appartient à la classe des inhibiteurs calciques et le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique, diminuant la pression artérielle de manière plus importante que chacun des composants administré seul. **Amlodipine :** L'amlodipine contenue dans Exforge® inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines. La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques. Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours. Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie. Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume

diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme. L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques. **Valsartan**: Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II actif par voie orale, puissant et spécifique. Il agit de manière sélective sur le récepteur AT₁ responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II après le blocage du récepteur AT₁ par le valsartan peut stimuler le récepteur AT₂ non bloqué qui semble contrebalancer l'effet du récepteur AT₁. Le valsartan n'a pas d'activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT₁ et a une affinité beaucoup plus importante (environ 20 000 fois) pour le récepteur AT₁ que pour le récepteur AT₂. Le valsartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion, également connue sous le nom de kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients avec des antécédents de toux sèche sous IEC, 19,5 % des sujets sous valsartan et 19,0 % des sujets sous diurétique thiazidique ont présenté une toux contre 68,5 % des sujets sous IEC ($p < 0,05$). Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue. L'administration de valsartan à des patients hypertendus permet d'obtenir une baisse tensionnelle sans modification de la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures chez la plupart des patients après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent la prise. Lors d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines, quelle que soit la dose choisie, et elle se maintient pendant le traitement au long cours. L'interruption subite du traitement par le valsartan n'a pas été associée à un effet rebond ou à d'autres événements indésirables. **Amlodipine/valsartan**: Plus de 1400 patients hypertendus ont reçu Exforge® une fois par jour au cours de deux essais contrôlés contre placebo. Des adultes présentant une hypertension artérielle essentielle non compliquée légère à modérée (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 95 et < 110 mmHg) ont été inclus. Les patients présentant des risques cardiovasculaires élevés (insuffisance cardiaque, diabète de type I et diabète de type II mal contrôlé et antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral au cours de l'année précédente) ont été exclus. L'association d'amlodipine et de valsartan entraîne une réduction supplémentaire de la pression artérielle sur tout l'éventail des doses thérapeutiques. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures. Un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre un produit actif, sur groupes parallèles, a mis en évidence une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle diastolique résiduelle en position assise < 90 mmHg à la fin de l'essai) chez les patients insuffisamment contrôlés sous valsartan 160 mg chez 75 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg et chez 62 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg contre 53 % des patients restés sous valsartan 160 mg. L'addition d'amlodipine 10 mg et 5 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique de 6,0/4,8 mmHg et de 3,9/2,9 mmHg respectivement par rapport aux patients restés sous valsartan 160 mg uniquement. Un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre un produit actif, sur groupes parallèles, a mis en évidence une normalisation de la pression artérielle (pression artérielle diastolique résiduelle en position assise < 90 mmHg à la fin de l'essai) chez les patients insuffisamment contrôlés sous amlodipine 10 mg chez 78 % des patients traités par l'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg contre 67 % des patients restés sous amlodipine 10 mg. L'addition de valsartan 160 mg a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique/diastolique de 2,9/2,1 mmHg par rapport aux patients restés sous amlodipine 10 mg uniquement. Exforge® a également été étudié dans le cadre d'une étude contrôlée contre un produit actif chez 130 patients hypertendus avec une pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg et < 120 mmHg. Dans cette étude (pression artérielle initiale 171/113 mmHg), un traitement par Exforge® 5 mg/160 mg augmenté à 10 mg/160 mg a permis de réduire la pression artérielle en position assise de 36/29 mmHg contre 32/28 mmHg avec un traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide 10 mg/12,5 mg augmenté à 20 mg/12,5 mg. Dans deux études de suivi à long terme, l'effet d'Exforge® s'est maintenu sur plus d'un an. L'interruption subite d'Exforge® n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle. Chez les patients insuffisamment contrôlés sous amlodipine 5 mg, l'amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg peut permettre d'obtenir un contrôle

tensionnelle comparable à celui obtenu par l'amlodipine 10 mg, mais avec moins d'œdèmes. Chez les patients suffisamment contrôlés sous amlodipine 10 mg mais qui présentent des œdèmes inacceptables, l'amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg peut permettre d'obtenir un contrôle tensionnel comparable, mais avec moins d'œdèmes. Aucune influence de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique n'a été mise en évidence lors du traitement par Exforge®. Exforge® n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le valsartan a été étudié chez les patients avec un post infarctus du myocarde et souffrant d'une insuffisance cardiaque. L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, avec un angor vasospastique et avec une cardiopathie ischémique documentée par angiographie. **Propriétés pharmacocinétiques:** Linéarité: La pharmacocinétique de l'amlodipine et celle du valsartan sont linéaires. Amlodipine: Absorption: après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture. Distribution: le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus. Biotransformation: l'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs. Élimination: l'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines. Valsartan: Absorption: après administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multixponentielle ($t^{1/2\alpha}$ < 1 h et $t^{1/2\beta}$ environ 9 h). La nourriture diminue l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 50 %, même si 8 h environ après l'administration, les taux plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC ne s'accompagne pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique et le valsartan peut donc être administré au cours ou en dehors des repas. Distribution: le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique que le valsartan ne diffuse pas de manière importante dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine. Biotransformation: le valsartan ne subit pas de transformation importante puisqu'environ 20 % seulement de la dose sont récupérés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif. Élimination: le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83 % de la dose) et dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures. Amlodipine/valsartan: Après administration orale d'Exforge®, les concentrations plasmatiques maximales du valsartan et de l'amlodipine sont atteintes en 3 et 6 à 8 heures respectivement. La vitesse et le taux d'absorption d'Exforge® sont équivalents à la biodisponibilité du valsartan et de l'amlodipine lorsqu'ils sont administrés sous forme de comprimés séparés. Groupes de populations spécifiques: Enfants (moins de 18 ans): Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant. Sujets âgés (65 ans et plus): Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. L'exposition systémique moyenne (ASC) du valsartan est supérieure de 70 % chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune ; dès lors, la prudence est requise lors de l'augmentation de la posologie. Altération de la fonction rénale: La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale. Aucune corrélation n'a été constatée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan, ce qui était attendu avec une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Altération de la fonction hépatique: Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC. Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique légère à modérée, l'exposition (mesurée par les valeurs de l'ASC) au valsartan est en moyenne deux fois plus importante que celle retrouvée chez les volontaires sains (appariés pour l'âge, le sexe et le poids). Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients atteints de maladie hépatique (cf. Posologie et mode d'administration). **Données de sécurité précliniques:** Les événements indésirables observés dans les études animales et qui sont susceptibles d'avoir une pertinence clinique sont les suivants : Des signes histopathologiques d'inflammation de l'estomac glandulaire ont été observés chez des rats mâles à une exposition correspondant à environ 1,9 (valsartan) et 2,6 (amlodipine) fois les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg

d'amlodipine. A des niveaux d'exposition plus élevés, on a observé une ulcération et une érosion de la muqueuse gastrique à la fois chez les femelles et chez les mâles. Des modifications similaires ont également été observées dans le groupe valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan). Une augmentation de l'incidence et de la sévérité de la basophilie tubulaire rénale/hyalinisation, de la dilatation et des cylindres ainsi qu'une inflammation interstitielle lymphocytaire et une hypertrophie artériolaire médiale ont été retrouvées à une exposition de 8 à 13 (valsartan) et de 7 à 8 (amlodipine) fois les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. Des modifications similaires ont été retrouvées dans le groupe valsartan seul (exposition 8,5 à 11,0 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan). Dans une étude du développement embryono-fœtal chez le rat, une augmentation de l'incidence de dilatation des uretères, de malformation des sternèbres et de retard d'ossification des phalanges des pattes avant a été observée à des expositions d'environ 12 (valsartan) et 10 (amlodipine) fois les doses cliniques de 160 mg de valsartan et de 10 mg d'amlodipine. Une dilatation des uretères a également été retrouvée dans le groupe valsartan seul (exposition 12 fois la dose clinique de 160 mg de valsartan). Seuls des signes modestes de toxicité maternelle (réduction modérée du poids corporel) ont été obtenus dans cette étude. La dose sans effet observé sur le développement a été constatée à 3 (valsartan) et 4 (amlodipine) fois l'exposition clinique (sur la base de l'ASC). En ce qui concerne les composants individuels, aucun potentiel mutagène, clastogène ou carcinogène n'a été mis en évidence. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. **Liste I Exforge® 5 mg/80 mg :** EU/1/06/370/004 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34 009 378 175 9 2 – boîte de 30. Prix : 26,50 €. Remb. Séc. soc. à 65 %. Agréé Collect. **Exforge® 5 mg/80 mg :** EU/1/06/370/005 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 382 041 3 1 – boîte de 56. Agréé Collect. **Exforge® 5 mg/80 mg :** EU/1/06/370/006 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 177 1 4 – boîte de 90. Prix : 68,33 €. Remb. Séc. soc. à 65 %. Agréé Collect. **Exforge® 5 mg/160 mg :** EU/1/06/370/012 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 178 8 2 – boîte de 30. Prix : 32,01 €. Remb. Séc. soc. à 65 %. Agréé Collect. **Exforge® 5 mg/160 mg :** EU/1/06/370/013 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 382 043 6 0 – boîte de 56. Agréé Collect. **Exforge® 5 mg/160 mg :** EU/1/06/370/014 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 180 2 5 – boîte de 90. Prix : 81,71 €. Remb. Séc. soc. à 65 %. Agréé Collect. **Exforge® 10 mg/160 mg :** EU/1/06/370/020 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 181 9 3 – boîte de 30. Prix : 32,01 €. Remb. Séc. soc. à 65 %. Agréé Collect. **Exforge® 10 mg/160 mg :** EU/1/06/370/021 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 382 044.2 1 – boîte de 56. Agréé Collect. **Exforge® 10 mg/160 mg :** EU/1/06/370/022 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 183.1 5 – boîte de 90. Prix : 81,71 €. Remb. Séc. soc. à 65 %. Agréé Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Novartis Europharm Limited – Wimblehurst Road – Horsham – West Sussex, RH12 5AB – Royaume-Uni. Représentant local : **Novartis Pharma S.A.S** – 2 et 4, rue Lionel Terray – 92500 Rueil-Malmaison – Tél : 01.55.47.60.00 – Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 icm.phfr@novartis.com. FMA 211-8

"Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire".